

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

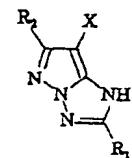
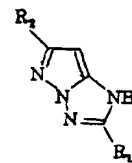
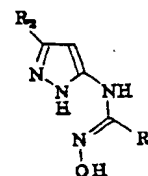
As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**(54) PRODUCTION OF PYRAZOLO[1,5-b][1,2,4]TRIAZOLE-BASED PHOTOGRAPHIC COUPLER**

(11) 5-186470 (A) (43) 27.7.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 4-194903 (22) 29.6.1992  
 (71) FUJI PHOTO FILM CO LTD (72) TADAHISA SATO(2)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07D487/04//G03C7/38

**PURPOSE:** To efficiently obtain the subject coupler excellent in hue and light and heat fastness by introducing a group eliminable through coupling reaction with an aromatic primary amine-based main developer's oxidized form into the 7-site of a pyrazolo[1,5-b]triazole derivative produced by dehydrating cyclic condensation of a specific compound.

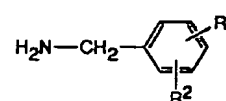
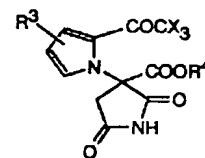
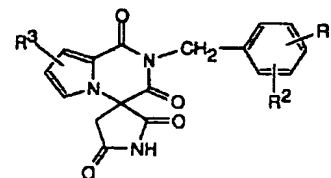
**CONSTITUTION:** A compound of formula I ( $R_1$  and  $R_2$  are each H, (substituted) alkyl or (substituted) aryl) is first put to dehydrating cyclic condensation to produce a pyrazolo[1,5-b][1,2,4]triazole derivative of formula II. Thence, a group eliminable by coupling reaction with an aromatic primary amine-based main developer's oxidized form is introduced into the 7-site of this derivative, thus obtaining the objective coupler of formula III (X is group eliminable by coupling).

**(54) TETRAHYDROPYRROLO[1,2-a]PYRAZINE-4-SPIRO-3'-PYRROLIDINE DERIVATIVE AND DIABETIC COMPLICATION THERAPEUTIC AGENT WITH THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT**

(11) 5-186472 (A) (43) 27.7.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 4-193074 (22) 25.6.1992 (33) JP (31) 91p.183185 (32) 26.6.1991  
 (71) DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD (72) TOSHIYUKI NEGORO(4)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07D487/20, A61K31/495//C07D207/416, C12N9/99(C07D487/20, C07D207/00, C07D241/00)

**PURPOSE:** To provide a new, low toxic compound having aldose reductase-inhibitory activity, useful for therapeutic agents for diabetic complications such as cataract, nerve disorder and nephropathy.

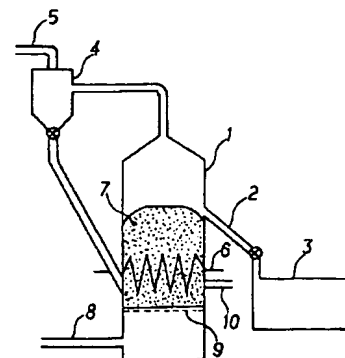
**CONSTITUTION:** The objective compound of formula I ( $R^1$  and  $R^2$  are each H, halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, lower alkoxy or nitro;  $R^3$  is H, halogen or lower alkyl), e.g. 2-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-(1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-spiro-3'-pyrrolidine)1,2',3,5'-tetraone. The compound of the formula I can be obtained by reaction of a compound of formula II ( $R^4$  is protecting group for carboxyl; X is halogen) with a compound of formula III in a solvent like THF in the presence of a base such as triethylamine.

**(54) COLLECTION OF PYROMELLITIC ANHYDRIDE**

(11) 5-186473 (A) (43) 27.7.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 4-18301 (22) 6.1.1992  
 (71) KAWASAKI STEEL CORP (72) NOBUYUKI SATO(1)  
 (51) Int. Cl.<sup>5</sup> C07D493/04, C07C51/43, C07C63/313//B01D9/02

**PURPOSE:** To collect high-purity pyromellitic anhydride efficiently and continuously.

**CONSTITUTION:** The objective collection method so designed that a high-temperature gas containing pyromellitic anhydride is cooled to deposit and separate the pyromellitic anhydride in the crystal form. This method is characterized by the following process: in a fluidized bed 1, the above high-temperature gas 8 and fluidized pyromellitic anhydride particles 7 introduced into the bed are put to mutual contact to deposit pyromellitic anhydride crystal onto the surface of the above fluidized particles, effecting separation of the crystal from the high-temperature gas, and the crystal thus deposited is continuously discharged 2 from the fluidized bed.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-186472

(43)公開日 平成5年(1993)7月27日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/20		7019-4C		
A 6 1 K 31/495	ADP	7252-4C		
// C 0 7 D 207/416		7019-4C		
C 1 2 N 9/99				
(C 0 7 D 487/20				

審査請求 未請求 請求項の数10(全 21 頁) 最終頁に続く

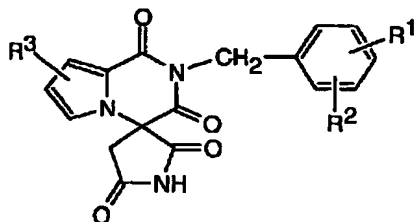
(21)出願番号	特願平4-193074	(71)出願人	000002912 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(22)出願日	平成4年(1992)6月25日	(72)発明者	根来 利行 大阪府泉南郡熊取町大字野田1495番地の1
(31)優先権主張番号	特願平3-183185	(72)発明者	村田 誠 大阪府枚方市新町1丁目13番37-803号
(32)優先日	平3(1991)6月26日	(72)発明者	上田 昇三 奈良県北葛城郡上牧町服部台3丁目6番26号
(33)優先権主張国	日本(JP)	(72)発明者	藤谷 武一 大阪府堺市三原台3丁目13番20号
		(74)代理人	弁理士 小島 一晃 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体及びそれを有効成分とする糖尿病性合併症治療薬

(57)【要約】

【構成】 下記化1で表されるテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体及びそれを有効成分とする糖尿病性合併症治療薬。

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。)

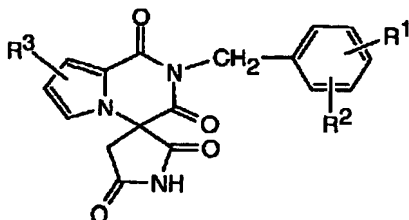
【効果】 上記化1の化合物は、強力なアルドースリダクターゼ阻害作用を有し、かつ毒性も低いので、糖尿病

性合併症治療薬として、白内障、神経障害、腎症のような糖尿病性合併症の予防並びに治療に使用することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で表されるテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体及びその生理的に許容される塩類。

## 【化1】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。)

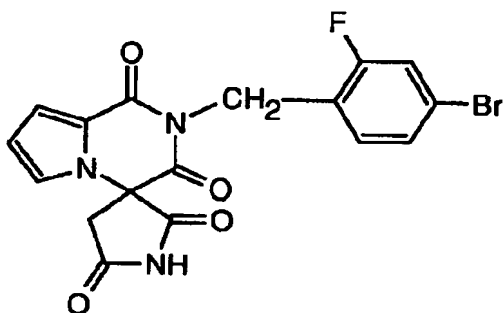
【請求項2】 R<sup>1</sup>が水素原子又はハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が水素原子である請求項1記載のテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体。

【請求項3】 もう一方のエナンチオマーよりも強いアルドースリダクターゼ阻害作用を有するエナンチオマーである請求項2記載のテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体。

【請求項4】 ラセミ体である請求項2記載のテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体。

【請求項5】 下記化2で表されるテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体。

## 【化2】



【請求項6】 下記の比旋光度を有する2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-〔1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン〕-1, 2', 3, 5'-テトラオンのエナンチオマー。

$[\alpha]_D^{27.5} = +1.96^\circ$  (c=1.02, 酢酸エチル) ;

$[\alpha]_D^{28} = -7.6^\circ$  (c=1.02, メタノール) ; 及び

$[\alpha]_{405}^{28} = -33.0^\circ$  (c=1.02, メタノール) .

【請求項7】 2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-〔1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン〕-1, 2', 3, 5'-テトラオン。

【請求項8】 2-(3, 4-ジクロロベンジル)-〔1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン〕-1, 2', 3, 5'-テトラオン, 2-(4-ブromoベンジル)-〔1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン〕-1, 2', 3, 5'-テトラオン及び2-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-〔1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン〕-1, 2', 3, 5'-テトラオンから選ばれる化合物並びにアルドースリダクターゼ阻害作用が強い方のそれらのエナンチオマーである請求項3又は4記載のテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体。

【請求項9】 請求項2~4及び8のいずれか1項に記載のテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体を有効成分とする糖尿病性合併症治療薬。

【請求項10】 請求項5~7のいずれか1項に記載のテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体を有効成分とする糖尿病性合併症治療薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

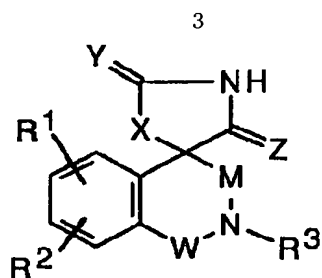
【産業上の利用分野】 本発明は、アルドース還元酵素(アルドースリダクターゼ)阻害作用を有する、新規テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体及びそれを有効成分とする糖尿病性合併症治療薬に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 特開平2-164880号公報には、下記化3で表されるスピロイソキノリンピロリジンテトラオン系化合物及びイソキノリン部分のベンゼン環がチオフェン、ピリジン又はフラン環で置き換えられている類似化合物が開示され、それらはアルドースリダクターゼ阻害作用を有すると述べられている。本発明の化合物は、後記化5から明らかなように、上記公開公報の化合物の基本骨格とは構造的に全く異なる骨格であるピロロ〔1, 2-a〕ピラジンを基本骨格としている点で、これら化合物とは明らかに異なっている。

## 【0003】

## 【化3】



【0004】〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、独立して、水素、炭素数1～6のアルキル、ハロゲン、炭素数1～6の低級アルコキシ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ（低級アルキルの炭素数1～6）、ジアルキルアミノ（アルキルの炭素数1～6）、ニトロ、アリール又はアリール（低級アルキル）オキシ（アリールの炭素数6～10、低級アルキルの炭素数1～6）、R<sup>3</sup>は水素、炭素数1～6の低級アルキル、アリール（低級アルキル）又はハロゲン置換アリール（低級アルキル）（アリールの炭素数6～10、低級アルキルの炭素数1～6）、アシル又は化4：

【0005】

〔化4〕



【0006】（式中、R<sup>1</sup>は炭素数1～3の低級アルキレンを意味する）で示される複素環（低級アルキル）、Xは炭素数1～3の低級アルキレン、酸素、イオウ又は窒素、Y及びZは酸素又はイオウ、M及びWはカルボニル、チオカルボニル、スルホニル、スルホキソ又は炭素数1～2の低級アルキレンを意味する；ただし、Xが窒素である場合、M及びWは両方が低級アルキレンではない）

【0007】

【発明が解決しようとする課題】糖尿病の治療は、インスリンや経口血糖降下剤の投与により対症的に行われているものの、完全治癒は難しく、罹病期間が長くなると、多彩な合併症（白内障、網膜症、角膜症、神経障害、腎症など）が惹起されてくる。したがって、今日的な糖尿病の治療の最大の目的は糖尿病性合併症の発症や進展をいかに阻止するかにある。

【0008】糖尿病性合併症発症の機序の一つとして、ポリオール代謝（ソルビトール代謝）の異常が考えられている。アルドースリダクターゼは、ポリオール代謝経路の主要酵素で、グルコースをソルビトールに変換する酵素である。糖尿病患者では、血液中グルコース濃度の上昇に伴い、血管、末梢神経、レンズ、網膜、腎などの組織へのグルコースの取り込みが健常人に比べて増加する。そのために、アルドースリダクターゼによるポリオール代謝が活発となり、ソルビトール産生量が増加し、ソルビトールの組織内蓄積が進行する。その結果、組織内浸透圧が上昇し、水分貯留を惹起するため、細胞機能

の障害が生じ、糖尿病性合併症の発症を来すと言われている〔例えばP.F. ケーダーら、Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 25, 691～714 (1985)参照〕。

【0009】したがって、アルドースリダクターゼ阻害作用を有する化合物が糖尿病性合併症の予防、治療に有効であると考えられ、世界中で各種タイプの化合物の研究開発が行われている。現在、わずかに2種のアルドースリダクターゼ阻害剤、即ちN-〔〔6-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）-1-ナフタレニル〕チオキソメチル〕-N-メチルグリシン〔一般名：トルレストアット (Tolrestat)；例えば Merck Index, 第11版, 9451 (1989)参照〕と (E, E)-5-（2-メチル-3-フェニル-2-プロペニリデン）-4-オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリジン酢酸〔一般名：エパルレストアット (Epalrestat)；例えば Merck Index, 第11版, 3556 (1989)参照〕が一部の国で市販されている。しかしながら、これらの効力はかならずしも十分なものではなく〔後記試験例及びN. シマードージュクエスンら、Meta b. Clin. Exp., 34, 885～892 (1985)参照〕、より強力なアルドースリダクターゼ阻害作用を有し、かつ毒性の低い新規化合物の開発が望まれている。

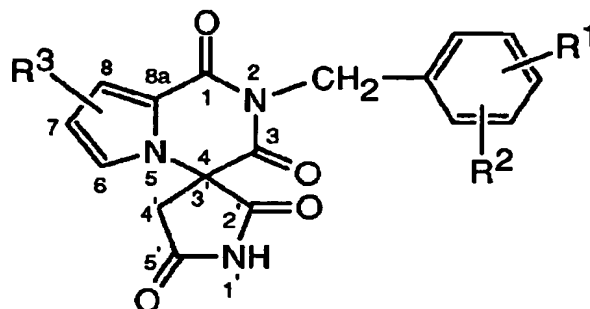
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、強力なアルドースリダクターゼ阻害活性を有し、かつ毒性の低い化合物を得るべく鋭意研究を重ねた結果、テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン骨格を有する化合物群がその要件を満たすことを見出し、本発明を完成した。

【0011】本発明によれば、下記化5で表されるテトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン誘導体及びその生理的に許容される塩類並びにそれを有効成分とする糖尿病性合併症治療薬が提供される。

【0012】

〔化5〕



【0013】（式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基を意味し、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する。）

【0014】前記化5で表される化合物の生理的に許容される塩類としては、ナトリウム、カリウム、アンモニウム塩等の無機塩基との塩類及びイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、リジンとの塩等の有機塩基との塩類が挙げられる。

【0015】化5で表される化合物及びその塩は水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。

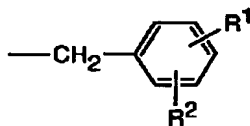
【0016】前記化5の化合物は、少なくとも1個の不斉炭素原子（ピロリジン環3'位のスピロ炭素原子）を有するので、数種の立体異性体が存在する。これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体は本発明の化合物に包含される。前記化5において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が不斉炭素原子を持たない基である化合物の場合、一方のエナンチオマーは、他方のエナンチオマーよりもアルドースリダクターゼ阻害作用が強い。

【0017】本明細書における用語を以下に説明する。「低級」とは、特に断らない限り、1～6個の炭素原子を意味する。低級アルキル基及び低級アルコキシ基は、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。

【0018】「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられるが、炭素原子数1～3のものが好ましい。「低級アルコキシ基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられるが、炭素原子数1～3のものが好ましい。

【0019】前記化5において、下記化6

【化6】



【0020】で表される基の具体例としては、ベンジル、2-ブロモベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、3-ブロモベンジル、3-クロロベンジル、3-フルオロベンジル、4-ブロモベンジル、4-クロロベンジル、4-フルオロベンジル、4-ヨードベンジル、4-ブロモ-3-クロロベンジル、4-ブロモ-2-フルオロベンジル、4-クロロ-2-フルオロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、3,5-ジクロロベンジル、2,4-ジブロモベンジル、3,4-ジブロモベンジル、3,5-ジブロモベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、2-フルオロ-4-ヨードベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-メチルベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシ

ベンジル、4-ニトロベンジル等が挙げられる。

【0021】本発明の化合物のうちで好適なものは、前記化5においてR<sup>3</sup>が水素原子若しくはハロゲン原子又は7位のメチル基である化合物及びその生理的に許容される塩類である。

【0022】更に好適な化合物は、前記化5においてR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が水素原子若しくはハロゲン原子又は7位のメチル基である化合物及びその生理的に許容される塩類である。

【0023】更に好適な別の化合物は、前記化5においてR<sup>1</sup>が炭素原子数1～3のアルキル基又は炭素原子数1～3のアルコキシ基であり、R<sup>2</sup>が水素原子であり、R<sup>3</sup>が水素原子若しくはハロゲン原子又は7位のメチル基である化合物及びその生理的に許容される塩類である。

【0024】特に好適な化合物は、前記化5においてR<sup>1</sup>が水素原子又はハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が水素原子である化合物である。

【0025】化5の化合物の立体異性に関しては、ラセミ体及び他方のエナンチオマーよりも強いアルドースリダクターゼ阻害作用を有するエナンチオマーが好ましい。

【0026】特に好適な化合物としては、次の化合物及びそのエナンチオマーで、他方のエナンチオマーよりも強いアルドースリダクターゼ阻害作用を有するものが挙げられる。

【0027】2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-[1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1,2',3,5'-テトラオン、

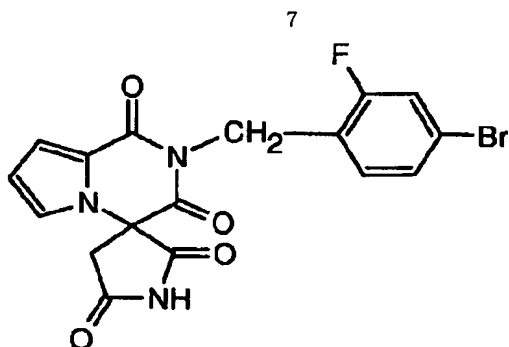
【0028】2-(3,4-ジクロロベンジル)-[1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1,2',3,5'-テトラオン、

【0029】2-(4-ブロモベンジル)-[1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1,2',3,5'-テトラオン、及び

【0030】2-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-[1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1,2',3,5'-テトラオン。

【0031】最も好ましい化合物は、下記化7で表される化合物である。

【化7】



【0032】最も好ましい化合物の具体例として、次の化合物が挙げられる。

【0033】2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン、及び

【0034】以下の比旋光度を有する2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンのエナンチオマー：

$[\alpha]_D^{27.5} = +1.96^\circ$  (c=1.02, 酢酸エチル)；

$[\alpha]_D^{28} = -7.6^\circ$  (c=1.02, メタノール)；及び

$[\alpha]_{405}^{28} = -33.0^\circ$  (c=1.02, メタノール)。

【0035】本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて、次の化合物及びそのエナンチオマーが挙げられる。

【0036】2-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン、

【0037】2-(4-ブromo-3-クロロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン、

【0038】2-(2, 4-ジブromoベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン、

【0039】2-(3, 4-ジブromoベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン、

【0040】2-(3, 5-ジブromoベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン、及び

【0041】2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-7-メチル-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロ

8

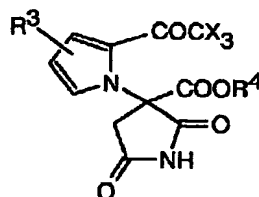
リジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン。

【0042】本発明の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

【0043】製法(a)——

前記化5で表される化合物は、下記化8

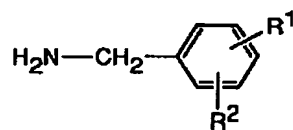
【化8】



【0044】(式中、R<sup>3</sup>は前掲に同じものを意味し、R<sup>4</sup>はカルボキシル基の保護基を意味し、Xはハロゲン原子を意味する。)で表される化合物と下記化9

【0045】

【化9】



【0046】(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前掲に同じものを意味する。)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0047】前記化8においてR<sup>4</sup>で表される「カルボキシル基の保護基」とは、ペプチド合成の分野で常用される加水分解あるいは加水素分解により脱離しうる保護基を意味し、前者の例としてはメチル、エチル、プロピルのような低級アルキル基が、後者の例としてはベンジル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジル等が挙げられる。なお、加水素分解には接触還元及び接触水素移動還元(catalytic transfer hydrogenation)等が含まれる。

【0048】前記化8で表される化合物と化9で表される化合物との反応は通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、あるいは2種以上混合して用いられる。本反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、塩基の具体例としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンのような有機塩基及び炭酸アルカリ(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム)、重炭酸アルカリ(例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム)のような無機塩基が挙げられるが、化9の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用い

9

る原料化合物の種類等により異なるが、通常約0℃ないし約100℃、好ましくは約25℃ないし約70℃である。また、化9の化合物は酸付加塩の形で使用し、反応系中で遊離塩基を生成させてもよい。

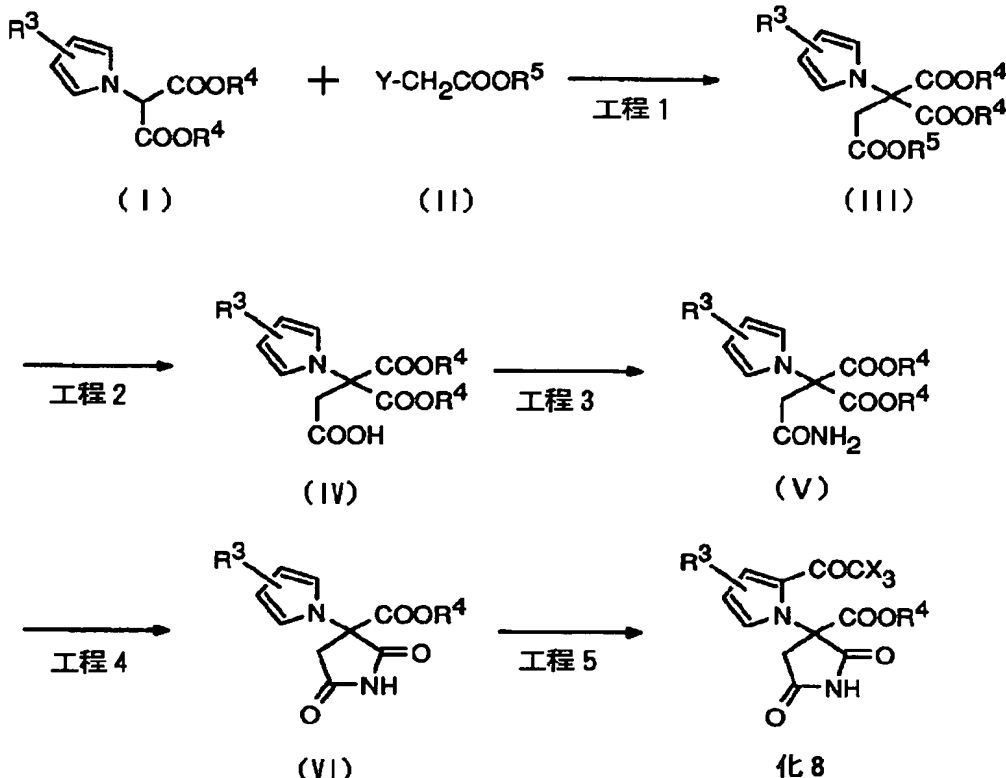
【0049】前記化9で表される化合物は市販されてい \*

10

\* るか、あるいは自体公知の方法により製造することができる。化8で表される化合物は新規物質で、例えば下記化10で示される方法により製造することができる。

【0050】

【化10】



【0051】(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びXは前掲に同じものを意味し、R<sup>5</sup>はtert-ブチル基又は加水素分解により脱離しうる基を意味し、Yはハロゲン原子を意味する。ただし、R<sup>4</sup>が加水素分解により脱離しうる保護基であるとき、R<sup>5</sup>はtert-ブチル基を意味する。)

【0052】前記化10の各工程について以下に詳述する。

【0053】(工程1) —

式(I)の化合物は、例えばJ. Med. Chem., 21, 962~964 (1978)に記載の方法に従って製造することができる。

【0054】式(I)の化合物と式(II)の化合物との反応は通常、塩基の存在下、適当な溶媒中で行われる。溶媒の具体例としては、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ピリジン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。塩基の具体例としては、アルカリ金属(例えばリチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ金属の水素化物(例えば水素化ナトリウム)、水酸化アルカリ(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)、炭酸アルカリ(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム)、重炭酸アルカリ(例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム)、アルカリ金属

※アルコキシド(例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド)等が挙げられる。反応温度は通常、約-10℃ないし約150℃である。

【0055】(工程2) —

式(III)においてR<sup>5</sup>で表される「加水素分解により脱離しうる基」とは、ベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジルのような接触還元又は接触水素移動還元により容易に脱離しうる基を意味する。

【0056】式(III)の化合物のR<sup>5</sup>がtert-ブチル基であるときは、ジクロロメタン、クロロホルムのような適当な溶媒中、トリフルオロ酢酸で処理することにより式(IV)の化合物を得ることができる。反応温度は通常、約25℃ないし約50℃である。

【0057】式(III)の化合物のR<sup>5</sup>が加水素分解により脱離しうる基であるときは、適当な溶媒中でラネーニッケル、パラジウム-炭素等の触媒の存在下、水素と反応させるか、あるいはパラジウム-炭素等の触媒の存在下、水素供与体(例えばギ酸アンモニウム、シクロヘキセン)と反応させることにより式(IV)の化合物を得ることができる。使用する溶媒の具体例としては、水、メタノール、エタノール、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は通常、約25℃ない



し約80℃であり、常圧又は加圧下に行われる。

【0058】(工程3) —

式(IV)の化合物又はそのカルボキシル基における反応性誘導体とアンモニアとを、通常のアミド化反応条件下に反応させることにより式(V)の化合物を得ることができる。

【0059】式(IV)の化合物のカルボキシル基における反応性誘導体としては、酸クロリド、活性エステル

(例えばN-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル)等が挙げられる。式

(IV)の化合物自体を用いる場合には、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾールのような縮合剤の存在下に反応させることができる。本反応は通常、適当な溶媒中で行われ、溶媒の具体例としては、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は通常、約0℃ないし約150℃である。

【0060】(工程4) —

工程3で得られた式(V)の化合物を塩基の存在下に閉環させることにより式(VI)の化合物を得ることができる。本反応は、後記製法(b)と同様の塩基及び溶媒を用いて行うことができる。反応温度は通常、約-20℃ないし約60℃である。

【0061】(工程5) —

工程4で得られた式(VI)の化合物と、式： $CX_3COZ$  (ここに、Xは前掲に同じものを意味し、Zは塩素、臭素のようなハロゲン原子を意味する)で表されるトリハロゲン酢酸ハライド又は式： $(CX_3CO)_2O$  (ここに、Xは前掲に同じものを意味する)で表されるトリハロゲン酢酸無水物とを、無溶媒下又は溶媒中で反応させることにより、化8の化合物を得ることができる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙

\* げられる。本反応は、塩基の存在下に行ってもよく、塩基の具体例としては、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリンのような有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような無機塩基が挙げられる。反応温度は通常、約25℃ないし約150℃である。

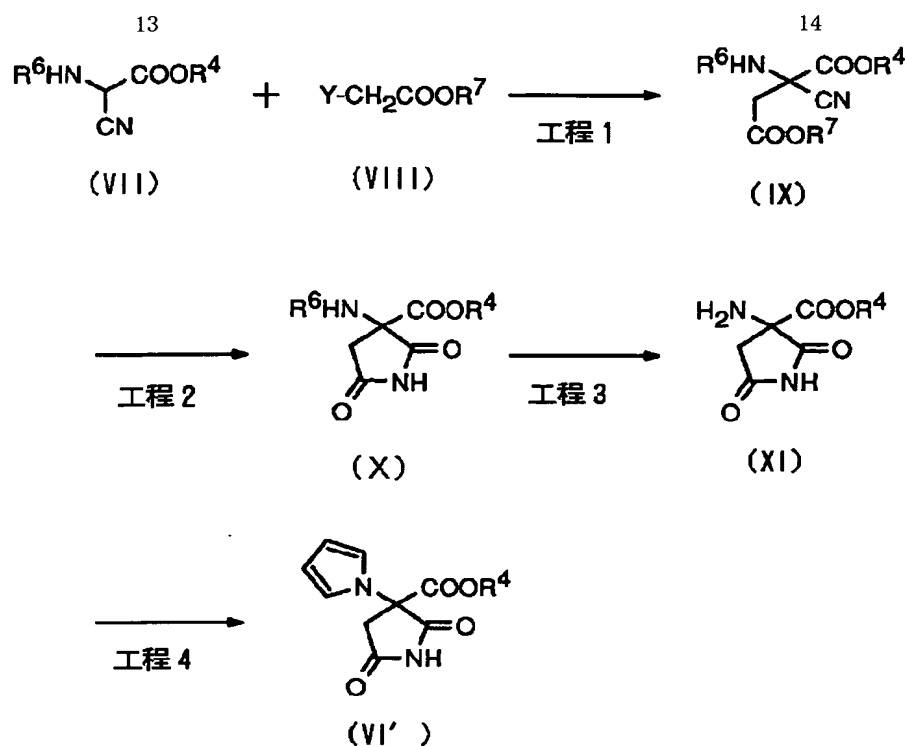
【0062】製法(a)において、化8の化合物及び/又は化9の化合物が1個以上の不斉炭素原子を有するとき、その不斉炭素原子に関する立体配置は、生成物である化5の化合物において保持されている。即ち、ラセミ体である化8の化合物及び化9の化合物からは、ラセミ体である化5の化合物が得られ、特定の立体配置を有する化8の化合物及び化9の化合物からは、同じ立体配置を有する化5の化合物が得られる。

【0063】化8において、R<sup>3</sup>が水素原子である化合物のエナンチオマーは、例えば下記化11における工程3の生成物(XI)を2種のエナンチオマーに分離し、次いで工程4により式(VI')の化合物に変換した後、前記化10の工程5に従って製造することができる。式

(XI)の化合物の各エナンチオマーへの分割は、例えば光学活性酸を用い常法に従ってジアステレオマー塩を形成させた後、2種のジアステレオマー塩に分離し、次いでこれを遊離塩基に変換させることにより行われる。光学分割剤として使用する光学活性酸としては、例えば (+)-ショウノウ酸、(1S)-(+)-又は(1R)-(-)-ショウノウ-10-スルホン酸、L-(+)-又はD-(-)-酒石酸、L-ピログルタミン酸、(S)-(-)-又は(R)-(+)-リンゴ酸、リン酸水素(S)-(+)-又は(R)-(-)-1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジイル、(-)-又は(+)-2'-ニトロタルトラニル酸、D-(+)-タルトラニル酸、(-)-ジベンゾイル-L-酒石酸、(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸、(-)-ジアセチル-L-酒石酸等が挙げられる。

【0064】

【化11】



【0065】(式中、R<sup>6</sup>は前掲に同じものを意味し、R<sup>6</sup>はベンジルオキシカルボニル基又は tert-ブトキシカルボニル基を意味し、R<sup>7</sup>はカルボキシ基の保護基を意味する。ただし、R<sup>6</sup>がベンジルオキシカルボニル基であるとき、R<sup>7</sup>は加水分解により脱離しうる保護基である。)

【0066】前記化11の各工程について以下に説明する。

【0067】(工程1) —

式(VII)の化合物は、Chem. Ind. (London), 1980, 541 ~ 542 に記載の方法に従って製造される2-アミノ-2-シアノ酢酸エステルのアミノ基を常法に従って保護することにより得ることができる。

【0068】式(VII)の化合物と式(VIII)の化合物との反応は、前記化10における工程1と同様にして行うことができる。

【0069】(工程2) —

式(IX)の化合物から式(X)の化合物への変換は、ニトリルをアミドに加水分解する自体公知の方法、例えば Synthesis, 1980, 243 ~ 244 に記載の方法と同様にして行われる。

【0070】(工程3) —

式(X)の化合物から式(XI)の化合物への変換は、前記化10における工程2と同様にして行うことができる。

【0071】(工程4) —

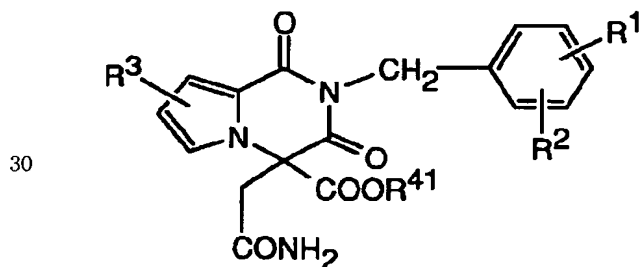
式(XI)の化合物から式(VI')の化合物への変換は、例えば J. Med. Chem., 21, 962 ~ 964 (1978)に記載の方法と同様にして行われる。

\* 【0072】製法(b) —

前記化5で表される本発明の化合物はまた、下記化12

【0073】

【化12】



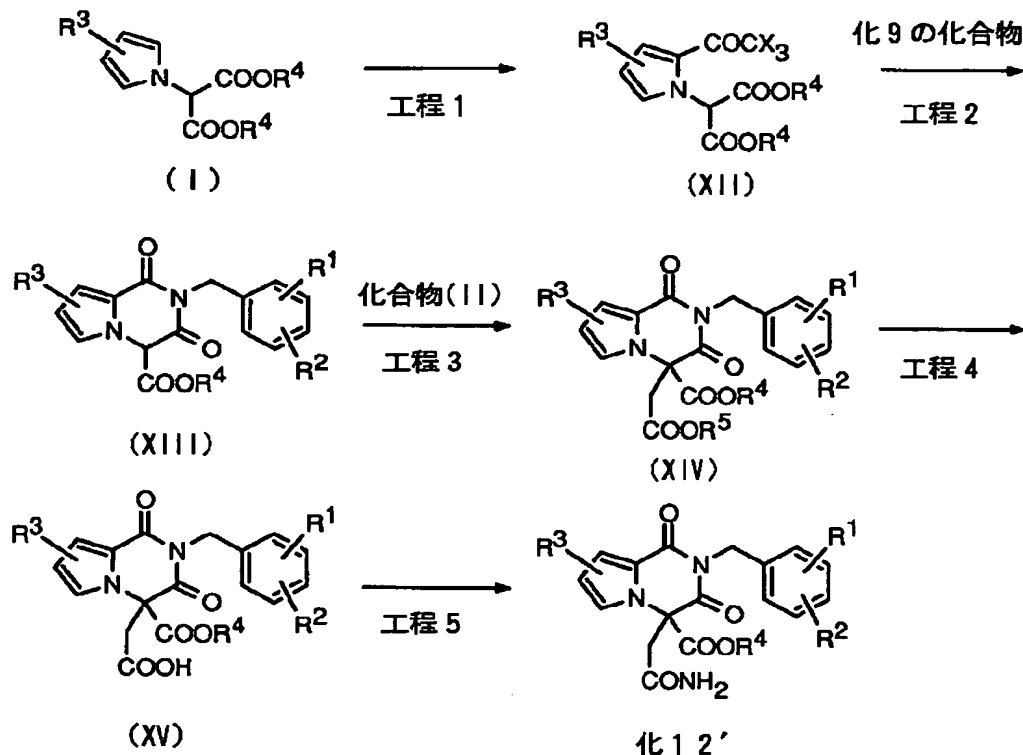
【0074】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前掲に同じものを意味し、R<sup>41</sup>はカルボキシ基の保護基又は光学活性アルコールのアルキル残基を意味する。ただし、R<sup>41</sup>が光学活性アルコールのアルキル残基であるとき、テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン環の4位の炭素原子の立体配置はS又はRである。)で表される化合物を塩基の存在下に閉環させることによっても製造することができる。

【0075】前記化12におけるR<sup>41</sup>で表される光学活性アルコールのアルキル残基とは、不斉炭素原子を1個以上有する光学活性アルコールから水酸基が除かれた基を意味し、例えば(−)−又は(+)-メンチル、(−)−又は(+)-1-フェニルエチル、(−)−又は(+)-2-ブチル、(−)−ボルニル等が挙げられる。

【0076】本閉環反応は通常、適当な溶媒中で行われる。溶媒の具体例としては、ベンゼン、トルエンのよう

15

な芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。本反応に使用する塩基の具体例としては、アルカリ金属（例えばリチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属（例えばカルシウム）、アルカリ金属の水素化物（例えば水素化ナトリウム）、アルカリ土類金属の水素化物（例えば水素化カルシウム）、水酸化アルカリ（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム）、炭酸アルカリ（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム）、重炭酸アルカリ（例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム）、アルカリ金属アルコキシド（例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド）、有機リチウム化合物 \*



【0079】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は前掲に同じものを意味する。ただし、 $R^4$ が加水素分解により脱離しうる保護基であるとき、 $R^5$ は tert-ブチル基を意味する。)

【0080】前記化13の各工程について以下に説明する。

【0081】(工程1) —

本工程は、前記化10における工程5と同様にして行うことができる。

【0082】(工程2) —

本工程は、製法(a)と同様にして行うことができるが、不活性雰囲気中で行うことが好ましい。

【0083】(工程3) —

式(XIII)の化合物と式(II)の化合物とを、前記化10における工程1と同様に反応させることにより式(XI ※50

16

\* [例えばリチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム]、有機酸塩(例えば酢酸ナトリウム)、有機塩基(例えばトリエチルアミン、ピリジン、ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカン)等が挙げられる。反応温度は通常、約-78℃ないし約25℃であり、好ましくは約-78℃ないし約-20℃である。

【0077】前記化12において $R^4$ が $R^4$ 、即ちカルボキシル基の保護基である化合物(化12'の化合物)は新規物質で、例えば下記化13で示される方法により製造することができる。

【0078】

【化13】

※V)の化合物を得ることができる。本工程は不活性雰囲気中で行うのが好ましい。

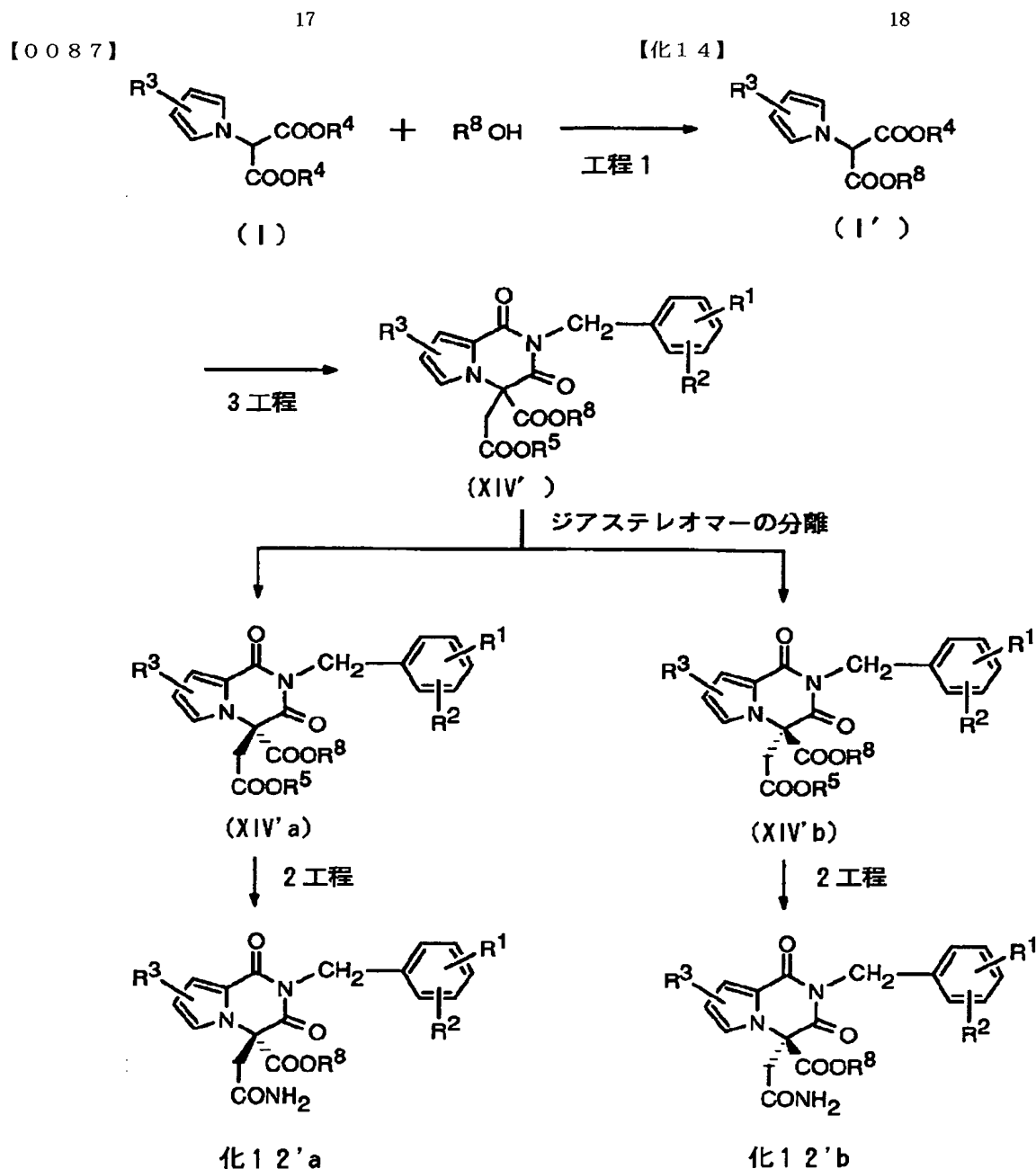
【0084】(工程4) —

式(XIV)の化合物を、前記化10における工程2と同様に処理することにより式(XV)の化合物に変換することができる。

【0085】(工程5) —

式(XV)の化合物又はそのカルボキシル基における反応性誘導体とアンモニアとを、前記化10における工程3と同様に反応させることにより、化12'の化合物を得ることができる。

【0086】化12において $R^4$ が光学活性アルコールのアルキル残基である化合物(化12'a及び化12'bの化合物)は新規物質で、例えば下記化14に示す方法によって製造することができる。



【0088】(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は前掲に同じものを意味し、 $\text{R}^8$ は光学活性アルコールのアルキル残基を意味する。)

【0089】前記化14の各工程について以下に説明する。

【0090】(工程1) —  
式(1)の化合物と式： $\text{R}^8\text{OH}$ (式中、 $\text{R}^8$ は前掲に同じものを意味する)で表される化合物との反応は通常、触媒の存在下に行われる。触媒の具体例としては、硫酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナトリウム、カリウム、ナトリウムメトキシド、チタン酸テトラエチル等のエステル交換反応に使用される触媒が挙げられる。反応温度は、通常約25℃ないし約200℃、好ましくは約100℃ないし約200℃である。

\*【0091】[化合物(1')]から化合物(XIV')への変換] —

本変換は、前記化13における工程1ないし工程3と同様にして行うことができる。

【0092】[化合物(XIV')の各ジアステレオマーへの分離] —

先の工程において、化合物(XIV')は2種のジアステレオマーの混合物の形で得られる。本化合物は、分別結晶法、カラムクロマトグラフィーのような常法に従って2種のジアステレオマー、即ち化合物(XIV'a)と化合物(XIV'b)に分離することができる。

【0093】[化12'aの化合物及び化12'bの化合物の取得] —

\* 50 本変換は、前記化13における工程4及び5と同様にし

て行うことができる。

【0094】前記各製法によって得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈澱等の常法によって単離・精製することができる。

【0095】前記化5においてR<sup>3</sup>が水素である化合物は、ハロゲン（例えば塩素、臭素）、塩化スルフィルのようなハロゲン化試薬と反応させることにより、R<sup>3</sup>がハロゲン原子である対応する化合物に変換することができる。本反応は二硫化炭素、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミドのような溶媒中、約-20℃ないし約100℃で好適に行われる。本反応は、塩化アルミニウムの存在下に行ってもよい。

【0096】前記化8においてR<sup>3</sup>が水素原子である化合物をハロゲン化することによって製造される、化8においてR<sup>3</sup>がハロゲン原子である化合物を製法(a)における出発物質として使用すると、上述のように化5においてR<sup>3</sup>が水素原子である化合物をハロゲン化することによって得られる化5の化合物とは異なる位置にハロゲン原子が導入された化5の化合物を得ることができる。

【0097】なお、化8においてR<sup>3</sup>が水素原子である化合物のハロゲン化は後記参考例22及び23に示すように常法に従って行うことができる。

【0098】前記化5で表される本発明の化合物は、無機又は有機塩基類と処理することにより生理的に許容される塩類に導くことができる。無機及び有機塩基の具体例としては、アルカリ金属（例えばナトリウム、カリウム）の水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩、水酸化アンモニウム、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、ピペリジン、リジン等が挙げられる。塩類の形成は常法に従って行われ、例えば水、低級アルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、トルエン又はこれらの混液中、0~25℃で化5の化合物と適当な塩基を接触させることにより行われる。

【0099】前記化5で表される化合物及びその生理的に許容される塩類（以下、本発明の化合物と称することもある）は、優れたアルドースリダクターゼ阻害作用を有し、毒性も低いので、糖尿病性合併症治療薬として、各種の糖尿病性合併症（白内障、網膜症、角膜症、神経障害、腎症など）の治療及び予防に使用することができる。

【0100】本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与、直腸内投与あるいは局所投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。本発明の化合物の投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01~20mg/kg/日、好ましくは0.05~10mg/kg/日である。

【0101】本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合

して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、非イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

【0102】剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、軟膏、ゲル剤、貼付剤、注射剤、点眼剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。

【0103】これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは1~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分、例えば経口血糖降下剤を含有してもよい。

【0104】本発明の化合物を有効成分とする糖尿病性合併症治療薬は、インスリンあるいはグリクラジド、グリベンクラミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、グリミジンナトリウムのような経口血糖降下剤と併用することもできる。

【0105】

【作用】以下に、本発明の代表的化合物及び公知のアルドースリダクターゼ阻害剤についての試験結果を示し、本発明の化合物の作用の特徴について説明する。

【0106】対照化合物として次の化合物を使用した。

【0107】化合物A：エパルレストアット（日本で市販されているアルドースリダクターゼ阻害剤）

【0108】化合物B：(±)-ソルビニール（化学名が6-フルオロ-2, 3-ジヒドロスピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2', 5'-ジオンであるアルドースリダクターゼ阻害剤）

〔例えばMerck Index, 第11版, 8679 (1989) 参照〕

【0109】試験例1 —— アルドースリダクターゼ阻害作用 (in vitro) ——

本試験は、S. ハイマン及びJ.H. キノシタの方法〔J. Bio

1. Chem., 240, 877~882 (1965)] に準拠した。

【0110】(粗酵素液の調製) ——

ブタ眼球(東京芝浦臓器株式会社より購入)より摘出した水晶体を5mMリン酸緩衝液(pH 7.4、2mMメルカプトエタノール含有)でホモジナイズした後、10,200×gで10分間遠心分離した。次いで、その上清に固形硫酸を加えて塩析して40%~60%飽和硫酸分画を分離し、この分画を10mMリン酸緩衝液(pH 7.4、1mMメルカプトエタノール含有)に溶解して粗酵素液とした。なお、下記酵素活性測定系において1分間あたり1μmoleのNADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ

酸)を酸化する酵素活性を1単位(U)とした。

\*

\*【0111】(酵素活性測定法) ——

100 mMリン酸緩衝液(pH 6.5), 0.20mM NADPH, 1.5 mM D,L-グリセルアルデヒド, 0.4 M硫酸リチウム, 諸種濃度の試験化合物及び7.0 mU/mlの粗酵素液から成る反応液(いずれも反応液中の最終濃度)を37℃でインキュベートして、その340 nmにおける吸光度を分光光度計(日立150-20)で測定し、インキュベーション開始1分後から1分間の吸光度の減少から酵素活性を求めた。50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)で表した試験化合物のアルドースリダクターゼ阻害作用を表1に示す。

【0112】

【表1】

アルドースリダクターゼ阻害作用			
試験化合物	IC <sub>50</sub> (μM)	試験化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
1 <sup>*)</sup>	0.050	13	0.11
2	0.033	15	0.11
3	0.099	16	0.041
4	0.061	17	0.052
5	0.031	18	0.037
6	0.12	19	0.050
7	0.033	20	0.10
8	0.047	22	0.039
9	0.080	24	0.023
10	0.072	26	0.040
11	0.052	27	0.035
12	0.046		
化合物A	0.073	化合物B	3.8

<sup>\*)</sup> 実施例1の化合物を意味する(以下同じ)。

【0113】表1から明らかなように、試験した本発明の化合物は、(±)-ソルビニール(化合物B)よりも著しく強いアルドースリダクターゼ阻害作用を示し、また大部分の化合物はエパルレスタット(化合物A)と同等乃至より強いアルドースリダクターゼ阻害作用を示した。

【0114】試験例2 —— ソルビトール蓄積抑制作用 (in vivo) ——

1群4匹のウイスター系雄性ラット(体重200~250g)の尾静脈に、生理的食塩液に溶解したストレプトゾトシン(40mg/kg)を投与して糖尿病を誘発した。

【0115】1週間後より1日1回5日間にわたり、0.5%トラガント溶液に懸濁した所定量の試験化合物を経口投与した。最終投与4時間後に座骨神経を摘出し、そのソルビトール含量を、ヒツジ肝臓ソルビトールデヒドロゲナーゼ及びNAD(ニコチンアミドアデニンジヌ

※クレオチド)を用いるR.S.クレメンツらの酵素蛍光法[Science, 166, 1007~1008 (1969)]で測定した。試験化合物の糖尿病ラットにおけるソルビトール蓄積抑制作用を表2に示す。なお、ソルビトール蓄積抑制作用は下記数1により算出した。

【0116】

【数1】

抑制率(%) = (S-T) / (S-N) × 100

【0117】S: ストレプトゾトシン糖尿病ラット対照群の座骨神経中ソルビトール含量、  
T: 試験化合物投与ストレプトゾトシン糖尿病ラットの座骨神経中ソルビトール含量、  
N: 正常ラット(ストレプトゾトシン無処置で試験化合物非投与ラット)の座骨神経中ソルビトール含量。

【0118】

【表2】

ソルビトール蓄積抑制作用					
試験 化合物	用 量 (mg/kg/日)	抑制率 (%)	試験 化合物	用 量 (mg/kg/日)	抑制率 (%)
1 <sup>*)</sup>	30	114.6	8	3.0	104.7
	1.0	104.7	10	30	98.0
2	30	97.1		3.0	33.3
	3.0	30.5	11	30	65.8
3	30	69.1	15	30	102.2
4	10	73.5		3.0	7.4
	1.0	47.2	16	1.0	61.0
5	30	99.4	22	1.0	107.3
	3.0	44.2		0.3	77.6
6	30	55.8	24	30	111.8
7	30	104.6		1.0	70.9
	3.0	69.7			
化合物 A	200	5.7	化合物 B	30	106.9
				3.0	60.7

<sup>\*)</sup> 実施例1の化合物を意味する（以下同じ）。

【0119】表2から明かなように、試験した本発明の化合物は、エパルレストアット（化合物A）よりも著しく強いソルビトール蓄積抑制作用を示した。また、実施例1、4、5、7、8、16、22及び24の化合物は、（±）-ソルビニール（化合物B）と同等乃至より強いソルビトール蓄積抑制作用を示した。更に、実施例1（21）及び22の化合物の効果は持続的であった。

【0120】試験例3 — 急性毒性 —

体重18~25gのddY系雄性マウス5匹に、0.5%トラガント溶液に懸濁した実施例1（21）及び22の化合物1g/kgを経口投与し、投与後7日間にわたり死亡の有無を観察した。その結果、7日後も全例生存していた。

【0121】

【実施例】以下に参考例及び実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等により行った。

【0122】参考例1—

2-（ピロール-1-イル）マロン酸ジベンジルエステルの製造：—

【0123】2-（ピロール-1-イル）マロン酸ジエチルエステル75.7gのベンジルアルコール200ml溶液にチタン酸テトラエチル3.0gを加え、110℃で15時間攪拌した。ベンジルアルコールを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン—

\* 酢酸エチル（10：1）で溶出・精製した後、酢酸エチル—n-ヘキサンから再結晶して目的物102.5g（87.3%）を無色結晶として得た。融点48.5~49℃

【0124】参考例2—

2-（ピロール-1-イル）マロン酸エチル（-）-メンチルエステルの製造：—

【0125】2-（ピロール-1-イル）マロン酸ジエチルエステル300.0g及び（-）-メントール417.0gの混合物にチタン酸テトラエチル10.0gを加え、110℃で19時間攪拌した。（-）-メントールを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン—酢酸エチル（50：1）で溶出・精製して、目的物142.0g（31.8%）を無色油状物として得た。

【0126】参考例3—

2-ベンジルオキシカルボニルメチル-2-（ピロール-1-イル）マロン酸ジエチルエステルの製造：—

【0127】2-（ピロール-1-イル）マロン酸ジエチルエステル53.0gの無水ジメチルホルムアミド300ml溶液に、氷冷攪拌下、水素化ナトリウム（63%）10.0gを徐々に加えた後、室温で30分間攪拌し、次いでブromo酢酸ベンジル70.1gを加え15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン—酢酸エチル（10：1）で溶出・精製して目的物80.0g（収率91.0%）を無色油状物として得た。

【0128】参考例4—

2-カルボキシメチル-2- (ピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステルの製造: -

【0129】2-ベンジルオキシカルボニルメチル-2- (ピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステル80.0gのジオキサン150 ml溶液に10%パラジウム-炭素500 mgを加え、40℃で接触水素化した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物48.7g (収率80.2%) を無色結晶として得た。融点93~94℃

【0130】参考例5——

2-カルバモイルメチル-2- (ピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステルの製造: -

【0131】ジクロロメタン200 ml中、2-カルボキシメチル-2- (ピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステル36.0g, N-ヒドロキシコハク酸イミド16.1g及び1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩29.2gの混合物を、室温で1時間撹拌した。次いで7.8% (w/w) アンモニアのアセトニトリル溶液110 mlを加え1時間撹拌したのち室温で減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、5%塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物29.0g (収率80.8%) を無色結晶として得た。融点94~95℃

【0132】参考例6——

2-エトキシカルボニル-2- (ピロール-1-イル) コハク酸イミドの製造: -

【0133】2-カルバモイルメチル-2- (ピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステル29.0gの無水ジメチルホルムアミド30ml溶液に、氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (63%) 4.3 gを徐々に加えた後、同温度で1時間撹拌した。反応液を5%塩酸-氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサ-酢酸エチル (2:1) で溶出・精製して目的物23.0g (収率94.7%) を無色油状物として得た。

【0134】参考例7——

2-エトキシカルボニル-2- (2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) コハク酸イミド・1/2ジメチルホルムアミドの製造: -

【0135】2-エトキシカルボニル-2- (ピロール-1-イル) コハク酸イミド18.0gのクロロホルム40ml溶液にトリクロロアセチルクロリド42.0gを加え、67時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られる暗褐色油状物を酢酸エチルに溶解した。この溶液を10%炭酸ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキ

サン-酢酸エチル (4:1) で溶出・精製して無色油状物を得た。この粗製物にジメチルホルムアミド5mlを加えて結晶化し、次いでこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物28.5g (収率89.3%) を無色結晶として得た。融点94~97℃

【0136】参考例8——

2- (2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステルの製造: -

【0137】2- (ピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステル100.0gのクロロホルム100 ml溶液にトリクロロアセチルクロリド161.4gを加え、15時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解、10%炭酸ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して目的物146.4g (収率89.0%) を無色結晶として得た。融点67~69℃

【0138】参考例9——

2- (2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) マロン酸エチル (-) -メンチルエステルの製造: -

【0139】2- (ピロール-1-イル) マロン酸エチル (-) -メンチルエステル64.0gのクロロホルム80ml溶液にトリクロロアセチルクロリド69.0gを加え、7時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解、5%炭酸ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (50:1) で溶出・精製して目的物87.0g (収率94.9%) を無色油状物として得た。

【0140】参考例10——

2- (2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) マロン酸ジベンジルエステルの製造: -

【0141】参考例8における2- (ピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステルの代わりに2- (ピロール-1-イル) マロン酸ジベンジルエステルを用い、参考例8と同様に反応・処理して目的物を得た。融点74~76℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

【0142】参考例11——

2- (4-ブロモ-2-フルオロベンジル) -1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-カルボン酸エチルエステルの製造: -

【0143】窒素気流下、無水ジメチルホルムアミド100 ml中、2- (2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステル40.0g, 4-ブロモ-2-フルオロベンジルアミン塩酸塩29.0g及びトリエチルアミン54.8g (75.0ml) の混合物を70℃で1時間撹拌した。冷後、反応液を5%塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶



媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物38.0g (収率86.0%) を無色結晶として得た。融点114~115℃

【0144】参考例12——

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-カルボン酸 (一) -メンチルエステルの製造: -

【0145】窒素気流下、無水ジメチルホルムアミド200 ml中、2-(2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) マロン酸エチル (一) -メンチルエステル87.0 g, 4-ブromo-2-フルオロベンジルアミン塩酸塩53.0 g 及びトリエチルアミン66.4 g (91ml) の混合物を75℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解、冷5%塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールから再結晶して目的物74.0 g (収率78.7%) を無色結晶として得た。融点98~99℃

【0146】参考例13——

2-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-カルボン酸ベンジルエステルの製造: -

【0147】窒素気流下、無水ジメチルホルムアミド70 ml中、2-(2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) マロン酸ジベンジルエステル30.0 g, 3, 4-ジクロロベンジルアミン11.7 g 及びトリエチルアミン18.4 g (25.0ml) の混合物を70℃で2時間攪拌した。冷後、反応液を5%塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1) で溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物16.0 g (収率59.5%) を無色結晶として得た。融点104~106℃

【0148】参考例14——

4-ベンジロキシカルボニル-2-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-酢酸 tert-ブチルエステルの製造: -

【0149】2-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-カルボン酸ベンジルエステル9.4 gを無水ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、窒素気流中、氷冷撪拌下に水素化ナトリウム (63%) 0.7 g を徐々に加え、室温で1時間攪拌した後、ブromo酢酸 tert-ブチル4.3 g を加え15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチ

ル (20:1) で溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物9.2 g (収率78.0%) を無色結晶として得た。融点86~88℃

【0150】参考例15——

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-エトキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-酢酸 tert-ブチルエステルの製造: -

【0151】窒素気流下、無水ジメチルホルムアミド100 ml中、2-(2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) マロン酸ジエチルエステル25.0 g, 4-ブromo-2-フルオロベンジルアミン塩酸塩17.8 g 及びトリエチルアミン22.5 g (30.8ml) の混合物を70℃で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を無水ジメチルホルムアミド100 mlに溶解し、窒素気流中、氷冷撪拌下に水素化ナトリウム (63%) 5.6 g を徐々に加え、室温で1時間攪拌した後、ブromo酢酸 tert-ブチル31.6 g を加え15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (8:1) で溶出・精製して目的物28.7 g (収率81.3%) を無色油状物として得た。

【0152】参考例16——

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-(一) -メンチルオキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-酢酸 tert-ブチルエステルのジアステレオマー (ジアステレオマーA及びジアステレオマーB) の製造: -

【0153】(1) 窒素気流下、無水ジメチルホルムアミド200 ml中、2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4-カルボン酸 (一) -メンチルエステル67.0 g、無水炭酸カリウム36.0 g 及びブromo酢酸 tert-ブチル33.0 g の混合物を70℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧で濃縮した。残渣をn-ヘキサンから再結晶して目的物 (ジアステレオマーA) 23.5 g (収率28.8%) を無色結晶として得た。融点99~100℃

【0154】該生成物のジアステレオマー純度をHPLC [CAPCELL PAK C18 (資生堂), 4.6φ×150 mm] で測定した結果、99%以上であった。

【0155】

$[\alpha]_D^{25} = -24.8^\circ$  (c=1.01, エタノール)

【0156】(2) ジアステレオマーAを濾去した再結晶母液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-ジクロロメタン (1:1) で溶出・精製して目的物 (ジアステレオマーB) 2

6.7 g (収率32.7%) を無色油状物として得た。

【0157】該生成物のジアステレオマー純度を上記と同様の方法により測定した結果、99%以上であった。

【0158】参考例17——

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-エトキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸の製造:-

【0159】ジクロロメタン100 ml中、2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-エトキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸 tert-ブチルエステル28.7 gとトリフルオロ酢酸125.1 g (84.5ml) の混合物を3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物21.4 g (収率83.6%) を無色結晶として得た。融点142~144℃

【0160】参考例18——

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-(1-メンチルオキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸のジアステレオマー(ジアステレオマーA及びジアステレオマーB)の製造:-

【0161】(1) 無水ジクロロメタン120 ml中、2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-(1-メンチルオキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸 tert-ブチルエステル(ジアステレオマーA) 30.0 gとトリフルオロ酢酸112.5 g (76ml) の混合物を1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をアセトニトリルとトルエンの混液に溶解後、再び減圧濃縮して目的物(ジアステレオマーA) 27.3 g (収率: 定量的) を褐色油状物として得た。

【0162】(2) 出発物質として2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-(1-メンチルオキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸 tert-ブチルエステル(ジアステレオマーB) 26.7 gを用い、上記と同様に反応・処理して目的物(ジアステレオマーB) 23.7 g (収率: 定量的) を得た。

【0163】参考例19——

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-カルバモイルメチル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-カルボン酸エチルエステルの製造:-

【0164】ジクロロメタン150 ml中、2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-エトキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸21.4 g, N-ヒ

ドロキシコハク酸イミド5.8 g及び1-エチル-3-

(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩10.5 gの混合物を室温で1時間攪拌した後、これに7.8 % (w/w) アンモニアのアセトニトリル溶液40mlを加え室温で1時間攪拌した。反応液を5%塩酸中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物18.5 g (収率86.4%) を無色結晶として得た。融点190~192℃

10 【0165】参考例20——

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-カルバモイルメチル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-カルボン酸(1-メンチルエステルのジアステレオマー(ジアステレオマーA及びジアステレオマーB)の製造:-

【0166】(1) 2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-(1-メンチルオキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸(ジアステレオマーA) 27.3 gの無水ジクロロメタン80ml溶液に塩化チオニル14mlを加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン80mlに溶解後、再び減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン100 mlに溶解し、氷冷攪拌下、7% (w/w) アンモニアのアセトニトリル溶液50mlを加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解、水洗後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物(ジアステレオマーA) 26.7 g (収率97.8%) を無色結晶として得た。融点207~209℃

【0167】(2) 出発物質として2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-(1-メンチルオキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸(ジアステレオマーB) 23.7 gを用い、上記と同様に反応・処理して目的物(ジアステレオマーB) 22.2 g (収率93.7%) を得た。融点122~123℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

40 【0168】参考例21——

4-カルバモイルメチル-2-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-カルボン酸ベンジルエステルの製造:-

【0169】参考例17における2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-エトキシカルボニル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-酢酸 tert-ブチルエステルの代わりに、4-ベンジルオキシカルボニル-2-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 3-ジオキソ-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジーン-4-酢酸 tert-ブチルエステルを用い、参考例 17 と同様に反応・処理して、4-ベンジルオキシカルボニル-2- (3, 4-ジクロロベンジル)-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジーン-4-酢酸を得た。次いで、この化合物を用い、参考例 19 と同様に反応・処理して目的物を得た。融点 134~136℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

【0170】参考例 22——

2- (4-クロロ-2-トリクロロアセチルピロール-1-イル)-2-エトキシカルボニルコハク酸イミドの製造：—

【0171】2-エトキシカルボニル-2- (2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) コハク酸イミド 6.0 g のクロロホルム 50ml 溶液に、氷冷撹拌下、塩化スルフル 4.8 g のクロロホルム 5ml 溶液を滴下し、同温度で 30 分間撹拌した。反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1) で溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物 2.5 g (収率 41.7%) を無色結晶として得た。融点 182~185℃

【0172】参考例 23——

2- (4-ブromo-2-トリクロロアセチルピロール-1-イル)-2-エトキシカルボニルコハク酸イミドの製造：—

【0173】2-エトキシカルボニル-2- (2-トリクロロアセチルピロール-1-イル) コハク酸イミド 6.0 g のクロロホルム 30ml 溶液に、氷冷撹拌下、臭素 6.9 g のクロロホルム 18ml 溶液を滴下した後、同温度で 30 分間撹拌した。反応液を重炭酸ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (2000:1) で溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物 2.4 g (収率 36.4%) を無色結晶として得た。融点 196~198℃

【0174】参考例 24——

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-シアノ酢酸エチルエステルの製造：—

【0175】2-アミノ-2-シアノ酢酸エチルエステル 19.7 g, ピリジン 12.2 g 及び水 123 ml の混合物に、氷冷撹拌下、塩化ベンジルオキシカルボニル 27.9 g を徐々に加えた後、同温度で 1 時間撹拌した。析出結晶を濾取し、十分に水洗した後エタノールから再結晶して目的物 24.2 g (収率 60.2%) を無色結晶として得た。融点 111~112℃

【0176】参考例 25——

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-シアノコハク酸ジエチルエステルの製造：—

【0177】ナトリウム 2.11 g をエタノール 400 ml に加えて調製したナトリウムエトキシド溶液に、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-シアノ酢酸エチルエステル 24.0 g を加えた。この溶液にブromo酢酸エチル 15.3 g を加え、室温で 3 時間撹拌したのち減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧濃縮して目的物 31.6 g (収率 99%) を無色油状物として得た。

【0178】参考例 26——

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルコハク酸イミドの製造：—

【0179】2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-シアノコハク酸ジエチルエステル 15.4 g のジクロロメタン 50ml 溶液に、氷冷下、30% 過酸化水素水 21ml, テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 3.0 g 及び 20% 水酸化ナトリウム水溶液 16.6ml を順次加えた。氷冷下 30 分撹拌した後、室温で更に 1 時間撹拌を続けた。有機層を分取し、水洗、無水硫酸ナトリウム上で乾燥したのち減圧濃縮した。残渣を減圧下 80℃ で 1.5 時間乾燥して目的物 1.5 g (収率 81.2%) を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して純品を得た。融点 105~106℃

【0180】参考例 27——

2-アミノ-2-エトキシカルボニルコハク酸イミドの製造：—

【0181】2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルコハク酸イミド 60.0 g の酢酸 350 ml 溶液に 10% パラジウム-炭素 6 g を加え、室温で接触水素化した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残渣に水を加えて溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で pH 約 7 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して目的物 12.8 g (収率 37%) を無色結晶として得た。融点 107~108℃

【0182】参考例 28——

2-エトキシカルボニル-2- (ピロール-1-イル) コハク酸イミド (参考例 6 の化合物と同一) の製造：—

【0183】2-アミノ-2-エトキシカルボニルコハク酸イミド 7.0 g の酢酸 35ml 溶液に 2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン 5.0 g を加えたのち 50 分間加熱還流した。酢酸を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、重炭酸ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1) で溶出・精製して目的物 8.0 g (収率 90%) を無色油状物として得た。

【0184】実施例 1——

2- (4-ブromo-2-フルオロベンジル)-〔1,

2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン〕-1, 2', 3, 5'-テトラオンの製造:-

【0185】無水ジメチルホルムアミド150 ml中、2-エトキシカルボニル-2-(2-トリクロロアセチルピロール-1-イル)コハク酸イミド14.8 g, 4-プロモ-2-フルオロベンジルアミン塩酸塩10.2 g及びトリエチルアミン9.0 g (12.3ml)の混合物を室温で20時間攪拌した。反応液を5%塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物6.5 g (収率43.6%)を無色結晶として得た。融点192~193℃

【0186】NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ 3.56 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO-), 5.00 (d, 2H, J=21.0Hz, 15.0Hz, -CH<sub>2</sub>-Ar), 6.52 (dd, 1H, J=4.0 Hz, 2.8 Hz, ピロール-H), 7.12 (dd, 1H, J=3.8 Hz, 1.4 Hz, ピロール-H), 7.14 (t, 1H, J=8.2 Hz, Ar-H), 7.36 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, Ar-H), 7.54 (dd, 1H, J=9.8 Hz, 2.0Hz, Ar-H), 7.72 (dd, 1H, J=2.6 Hz, 1.6 Hz, ピロール-H), 12.18 (s, 1H, NH) .

【0187】IRスペクトル (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3230, 3120, 1785, 1720, 1700, 1650, 1330, 1320.

#### 【0188】実施例2――

2-(2-クロロベンジル)-〔1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン〕-1, 2' 3, 5'-テトラオンの \* 30

\* 製造:-

【0189】無水ジメチルホルムアミド15ml中、2-エトキシカルボニル-2-(2-トリクロロアセチルピロール-1-イル)コハク酸イミド2.4 g, 2-クロロベンジルアミン1.1 g及びトリエチルアミン1.3 g (1.8 ml)の混合物を室温で20時間攪拌した。反応液を5%塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物0.96 g (収率45.7%)を無色結晶として得た。融点156~158℃

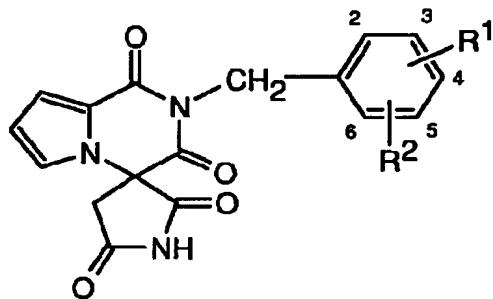
#### 【0190】実施例3~18――

実施例2における2-クロロベンジルアミンの代わりに、対応するアミンを用い、実施例2と同様に反応・処理し、生成物を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して化15で表される表3の化合物を無色結晶として得た。

#### 【0191】

#### 【化15】

20



#### 【0192】

#### 【表3】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (°C)
3	H	H	157 ~159
4	2-F	H	166 ~168
5	3-Cl	H	161 ~163
6	4-F	H	189 ~190
7	4-Cl	H	195 ~198
8	4-Br	H	158 ~160
9	4-CF <sub>3</sub>	H	182 ~183.5
10	2-F	4-F	221.5~223
11	4-CH <sub>3</sub>	H	154 ~158
12	4-OCH <sub>3</sub>	H	184 ~185
13	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	191 ~193
14	2-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	166 ~168
15	4-NO <sub>2</sub>	H	211.5~213 (分解)
16	2-F	4-Cl	196 ~199
17	2-Br	H	226 ~229
18	3-Br	H	152 ~153

## 【0193】実施例19—

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンの製造:—

【0194】無水ジメチルホルムアミド30ml中、2-(4-クロロ-2-トリクロロアセチルピロール-1-イル)-2-エトキシカルボニルコハク酸イミド2.1 g、4-ブromo-2-フルオロベンジルアミン塩酸塩1.5 g及びトリエチルアミン1.9 g (2.6 ml)の混合物を室温で20時間攪拌した。反応液を実施例2と同様に処理した後、生成物を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物1.2 g (収率52.2%)を無色結晶として得た。融点227~229℃

## 【0195】実施例20—

7-ブromo-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンの製造:—

【0196】無水ジメチルホルムアミド30ml中、2-(4-ブromo-2-トリクロロアセチルピロール-1-イル)-2-エトキシカルボニルコハク酸イミド2.1 g、4-ブromo-2-フルオロベンジルアミン塩酸塩1.3 g及びトリエチルアミン1.6 g (2.2 ml)の混合物を室温で20時間攪拌した。反応液を実施例2と同様に処理した後、生成物を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物1.2 g (収率52.2%)を無色結晶として得た。融点112~114℃

## 【0197】実施例21—

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1,

\* 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン(実施例1の化合物と同一)の製造:—

【0198】2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-カルバモイルメチル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-カルボン酸エチルエステル1.9 gの無水ジメチルホルムアミド15ml溶液を-20℃に冷却し攪拌下、水素化ナトリウム(63%)0.29 gを加えた。同温度で15分間攪拌した後、反応液を5%塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(500:1)で溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物0.6 g (収率40.0%)を無色結晶として得た。融点192~193℃

## 【0199】実施例22—

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンのエナンチオマー(実施例1又は21の化合物のエナンチオマーA)の製造:—

【0200】アルゴン気流下、2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-カルバモイルメチル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-カルボン酸(-)-メンチルエステル(ジアステレオマーA)26.7 gの無水テトラヒドロフラン120 ml溶液を-78℃に冷却し攪拌下、1 Mリチウムビストリメチルシリルアミドのテトラヒドロ

フラン溶液93mlを7分間で滴下した。同温度で5分間攪拌した後、反応液を冷塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物14.0g(収率72.2%)を無色結晶として得た。融点187~189℃

【0201】該生成物の光学的純度をHPLC〔ULTRON ES-OVM(信和化工), 6φ×150mm〕で測定した結果、99%以上であった。

#### 【0202】

$[\alpha]_D^{27.5} = +1.96^\circ$  (c=1.02, 酢酸エチル),

$[\alpha]_D^{28} = -7.6^\circ$  (c=1.02, メタノール),

$[\alpha]_{405}^{28} = -33.0^\circ$  (c=1.02, メタノール)。

#### 【0203】実施例23—

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンのエナンチオマー(実施例1又は21の化合物のエナンチオマーB)の製造:—

【0204】出発物質として2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-カルバモイルメチル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-カルボン酸(-)-メンチルエステル(ジアステレオマーB)22.2gを用い、実施例22と同様に反応・処理して目的物11.3g(収率69.7%)を得た。融点187~189℃(酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

【0205】該生成物の光学的純度を上記と同様の方法で測定した結果、99%以上であった。

#### 【0206】

$[\alpha]_D^{27.5} = -1.67^\circ$  (c=1.02, 酢酸エチル),

$[\alpha]_D^{28} = +6.1^\circ$  (c=1.02, メタノール),

$[\alpha]_{405}^{28} = +33.2^\circ$  (c=1.02, メタノール)

#### 【0207】実施例24—

2-(3, 4-ジクロロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンの製造:—

【0208】実施例21における2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-4-カルバモイルメチル-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-カルボン酸エチルエステルの代わりに、4-カルバモイルメチル-2-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-カルボン酸ベンジルエステルを用い、実施例21と同様に反応・処理し、生成物を酢酸エチル-n-ヘキサン

から再結晶して目的物を得た。融点221~223℃

#### 【0209】実施例25—

6-ブromo-2-(2-クロロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンの製造:—

【0210】2-(2-クロロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン0.5gのクロロホルム80ml溶液に、室温攪拌下、無水塩化アルミニウム0.93gを加えた後、臭素0.48gのクロロホルム4ml溶液を滴下した。同温度で15時間攪拌した後、反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をダイヤイオンCHP-20P

(商標)〔ハイポーラスポリスチレン樹脂(75~150μm), 三菱化成〕を用いた中圧カラムクロマトグラフィーに付し、61%アセトニトリルで溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物0.37g(収率60.7%)を無色結晶として得た。融点201~203℃

#### 【0211】実施例26—

6-ブromo-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンの製造:—

【0212】2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン0.9gのクロロホルム

350ml溶液に、室温攪拌下、無水塩化アルミニウム1.4gを加えた後、臭素0.68gのクロロホルム7ml溶液を滴下した。50℃で15時間攪拌した後、反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をダイヤイオンCHP-20Pを用いた中圧カラムクロマトグラフィーに付し、61%アセトニトリルで溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物0.34g(収率30.9%)を無色結晶として得た。融点209~211℃(分解)

#### 【0213】実施例27—

2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-6-クロロ-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンの製造:—

【0214】2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン0.9gのクロロホルム350ml溶液に室温攪拌下、塩化スルフル0.68gを加え、同温度で4時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、

クロロホルムで分取した。クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をダイヤイオンCHP-20Pを用いた中圧カラムクロマトグラフィーに付し、50%アセトニトリルで溶出・精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物0.56g(収率50.9%)を無色結晶として得た。融点207~209℃

#### 【0215】実施例28—

錠剤の調製：—

【0216】2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スプロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンのエナンチオマーA(実施例22の化合物)(1g)、トウモロコシデンプン(25g)、乳糖(58g)、結晶セルロース(11g)、ヒドロキシプロピルセルロース(3g)、軽質無水ケイ酸(1g)、及びステアリン酸マグネシウム(1g)。

【0217】常法に従って、上記各成分を混和し、顆粒状とし、圧縮成型して、1錠100mgの錠剤1000錠を調製

\*する。

#### 【0218】実施例29—

散剤の調製：—

【0219】2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スプロ-3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオン(実施例1又は21の化合物)(10g)、トウモロコシデンプン(220g)、乳糖(730g)、ヒドロキシプロピルセルロース(30g)、及び軽質無水ケイ酸(10g)。

【0220】常法に従って、上記各成分を混和し、造粒して1%散剤を調製する。

#### 【0221】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の化合物は、強力なアルドースリダクターゼ阻害作用を有し、かつ毒性も低いので、糖尿病性合併症治療薬として、糖尿病性の白内障、網膜症、角膜炎、神経障害、腎症のような糖尿病性合併症の予防並びに治療に使用することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 207:00

241:00)

(72) 発明者 小野 善幸

京都府京都市西京区榎原石畑町14番地の10 30